

造血과 비타민

서울대학교 의과대학 생화학교실

蔡 範 錫

生體는 生命을 維持하고 活動하기 위해서는 에너지가 必要하며 이 에너지에 依해서 生體는 吸收된 여러 가지 營養素 및 營養素로부터 由來된 物質을 利用하여 시시각각으로 소모되는 體組織의 成分을 合成하여 補給하고 있다. 赤血球에서도 例外는 없으며 그의 產生(即, 造血)에 必要한 營養素로는 蛋白質, 鐵分, 비타민 B₁₂, 葉酸, 비타민 B₆, 아스코빈酸, 비타민 E 등이 있으며 이들 材料를 利用하여 骨髓에서 赤血球를 만든다.

造血과 維生素의 關係가 問題된 것은 惡性貧血의 研究에서 Castle의 外因子가 維生素 B₁₂에 지나지 않는다는 것이 證明된데서 시작되며, 그후 維生素 B₁₂ 缺乏 뿐만 아니라 葉酸(folic acid) 缺乏으로 因해서 巨赤芽球性貧血(megaloblastic anemia)을 일으킨다는 것이 알려졌다.

또한 維生素 B₆ 缺乏動物에서는 低色素性貧血(hypochromic anemia)이 생기며 維生素 B₆의 大量投與가 貧血의 治療效果가 있다는 사실 등이 判명되어, 現在 維生素 B₁₂, 葉酸 및 維生素 B₆의 3가지 維生素은 가장 代表的인 造血 維生素으로 알려져 있다.

특히 維生素 B₁₂와 葉酸은 細胞의 核酸合成과 密接한 關係가 있으며 이들 維生素이 不足하면 骨髓의 造血細胞의 性熟이 遲延되어 巨赤芽球性의 骨髓가 되어 貧血이 생기게 된다.

赤血球의 新生과 崩壞

赤血球는 胎兒에서는 肝이나 脾臟에서 만들어지나 成人에서는 主로 骨髓의 網狀內皮系(reticuloendothelial system, R.E.S.)의 細胞로부터 만들어진다. 骨髓中에 存在하는 赤血球의 母細胞를 前赤芽球(pronormoblast)라고 하며 赤血球는 分化性熟되면(前赤芽球→鹽基性赤芽球→多染性赤芽球→正染性赤芽球→網赤血球→赤血球)赤血球로 되어 流血中에 나오게 되는데 赤芽球로부터 性熟赤血球로 되기까지는 數일이 걸리는 것이다.

血液幹細胞(stem cell)가 骨髓에서 前赤芽球로 移行

하는 過程에는 體液性因子인 에리트로포이에틴(erythropoietin)이란 ฮอร์โมน이 必要한 것이다. 腎臟은 이 ฮอร์โมน의 分泌에 重要한 役割을 하고 있다고 알려져 있다. 일반으로 血中의 에리트로포이에틴의 活性은 失血性貧血이라든가 低酸素血症 等에서는 현저하게 增強되며 反對로 輸血을 反復하던지 또는 酸素를 充分히 飽和시키면 그의 活性은 低下된다. 이와같은 事實로 보아 에리트로포이에틴의 活性은 赤血球의 需要에 따라 造血機能을 調節하는데 一役을 맡고 있다 할 수 있다.

또한 赤血球의 新生(一般으로 造血이라함)에는 鐵分, 銅分과 같은 鑛物質과 維生素 B₁₂, 葉酸, 維生素 B₆, 아스코빈酸, 維生素 E 등의 維生素類가 關係하고 있다.

赤血球는 또한 單 細胞와 같이 老化되면 破壞되고 끊임없이 새로운 赤血球로 代置된다. 赤血球가 骨髓로부터 나와 流血中에 들어와서 崩壞되어 網狀內皮系細胞에서 處理되기까지의 時間을 赤血球의 壽命이라고 하며, 이는 正常狀態에서는 平均 120일이 된다.

貧血의 病理

正常狀態에서는 赤血球의 新生과 그 崩壞와의 사이에 平衡이 維持되어 있어서 流血中의 赤血球數는 거의 一定한 것이나, 造血機能의 低下 그리고 赤血球의 崩壞 또는 喪失(失血)의 亢進이 있으면 그 平衡은 깨져서 循環血液中의 赤血球數 및 血色素濃度는 減少하게 된다. 即 貧血이 된다.

赤血球의 生成過程에서 分化된 赤芽球는 우선 에리트로포이에틴의 作用으로 旺盛하게 DNA 合成을 하여 그의 數를 增加시키며 동시에 곧 血色素合成을 開始하게 된다.

이상의 2가지 生化學的 機構는 그의 役割로 봐서 赤血球系細胞의 合成上 가장 重要하여 이들 造血維生素은 어느것이든간에 이 2가지 反應의 어딘가에 關係하고 있는 것이다. 即, 維生素 B₁₂ 및 葉酸은 DNA 合成에 密接하게 關係하며, 한편, 維生素 B₆는 헴(heme) 合成上 不可缺한 維生素이란 것이 證明되었다.

i) 비타민 B₁₂

存 在 : 動物性食品에 豊富하게 存在하며, 特히 肝臟에 많아서, 肝臟은 造血性食品으로 알려져 있다. 또한 肉類 및 卵類에 많으며 牛乳와 치즈에는 좀 적게 存在한다. 또한 비타민 B₁₂는 動物의 腸內細菌에 依해서 合成된다. 植物性食品에는 存在하지 않는다.

吸 收 : 食餌中の 維生素 B₁₂(外因子, extrinsic factor)의 吸收는 正常胃粘膜炎으로부터 分泌되는 糖을 含有하고 있는 蛋白質(mucoprotein), 即 內因子(intrinsic factor)와 複合體가 되어 小腸(回腸, ileum)으로부터 吸收된다. 小腸粘膜炎에는 維生素 B₁₂ 內因子複合體가 吸着되는 receptor가 있으며 여기서 維生素 B₁₂만 吸收된다.

生體內運命 : 體內에 吸收된 維生素 B₁₂는 血清中에서 α-globulin 分劃에 屬하는 transcobalamin 과 結合되어 必要한 臟器에 運搬된다.

血清維生素 B₁₂濃度の 正常値는 그 幅이 넓어서 125~765pg/ml (平均 250pg/ml)이며 微生物學的方法(Euglena gracilis, 또는 L. leishmanii 를 使用하나 後者는 더 높은 値를 나타냄)으로 測定한다.

排泄, 體內貯藏 및 半減壽命 : 正常尿中에는 維生素 B₁₂의 濃도가 낮으며 그의 主要한 排泄路는 糞便이며 一般으로 體外로의 排泄는 微量이다. 體內貯藏은 主로 肝臟이며 約 1000~2000pg 이 된다. 肝臟에 있는 體內貯藏 維生素 B₁₂의 半減期는 365日이라고 하며 대단히 긴 것이 特色이 된다.

비타민 B₁₂의 機能 : 維生素 B₁₂(cyanocobalamin)의 그 自體는 補酵素作用이 없으며 Coenzyme B₁₂(5'-deoxy-adenosyl-cobalamin)나 methyl B₁₂(methyl-cobalamin)으로 活性化된 後에

- 1) 異性化反應(isomerization)
- 2) 酸化還元反應(oxidation-reduction)
- 3) 메틸化反應(methylation)

等의 反應에 關與한다.

이 중에서 維生素 B₁₂缺乏時에 생기는 DNA 合成障礙와 가장 關係가 깊다고 생각되는 것은 methyl B₁₂이며 homocysteine 으로부터의 methionine 의 生成에 關與하여, DNA 合成過程에 影響을 미치며 그의 缺乏은 DNA 合成障礙를 가져온다고 생각된다.

ii) 葉 酸

存 在 : 葉酸은 綠色食品(시금치, 양배추)에 豊富하게 있으며 肝臟, 腎臟, 이스트 등에도 많이 存在한다. 또한 腸內細菌에 依해서 合成되므로 普通은 缺乏症에

걸리지 않는다.

吸收 및 生體內運命 : 葉酸은 pteric acid 와 1分子的 glutamic acid 가 結合(pteroyl glutamic acid, PGA)된 것이다.

食品中에는 PGA 에 다시 glutamic acid 가 여러개 붙어있는 것이 存在하며 이것을 葉酸配合體(folic acid conjugate)라고 한다. 이 配合體는 胃腸管內의 conjugate 에 依해서 monoglutamate (PGA)로 되어 小腸上部(12指腸, 空腸)에서 容易하게 吸收된다.

體內에 들어온 葉酸은 dihydro, tetrahydro 葉酸으로 還元되어 生物學的인 活性을 띄게 되어 다시 N₅-methyl-tetrahydro 葉酸으로 되어 肝臟內에 貯藏 利用된다.

葉酸의 人體內含量은 約 3.5~7.5mg 이며 1日 消費量은 最大 200μg, 最低 50μg 程度가 된다.

血清葉酸濃度の 正常値는 2.1~28μg/ml (平均 7.8μg/ml)이며 出生時에는 血清 및 赤血球의 葉酸含量은 上昇되나 3個月內에 다시 低下된다. 葉酸缺乏症은 貯藏量이 1.5mg 以下가 되면 일어난다.

3) 葉酸의 機能 : 葉酸은 生化學的反應에 있어서 C₁原子團(one carbon transfer, 即 -CH₃, -CH₂OH, -CHO, -COOH 基)의 轉移酵素의 補酵素로서,

- 1) homocysteine→methionine
- 2) deoxyuridine monophosphate (d-UMP)→thymidylate
- 3) serine→glycine
- 4) glycinamide ribotide→formylglycinamide ribotide
- 5) aminoimidazole carboxamide ribotide→formamidoimidazole carboxamide ribotide
- 6) formiminoglutamate→glutamate

等의 反應에 關與하고 있다. 이 중에서 DNA 合成障礙, 더 나아가서는 細胞의 增殖에 가장 關係가 깊다고 생각되는 것은 deoxyuridine monophosphate (d-UMP)가 thymidine monophosphate(d-TMP)로 되는 過程에서의 methyl 基의 運搬體로서의 役割이다. thymidylate synthetase 란 酵素를 통하여 일어나는 pyrimidine 合成過程의 重要性으로서 봐서 葉酸의 缺乏이 障害를 주리라는 것은 容易하게 理解될 것이다.

結局, thymidylate 合成이 葉酸缺乏時나 維生素 B₁₂에 모두 赤芽球의 DNA 合成의 키(key)를 쥐고 있는 것이 된다.

巨赤芽球性貧血

비타민 B₁₂와 葉酸은 細胞의 核酸合成과 密接한 關

表 1 비타민 B₁₂缺乏症의 原因

- 1) 비타민 B₁₂攝取不足……菜食主義者, 貧困, 慢性알콜中毒者
- 2) 비타민 B₁₂吸收障礙
 - a) 內因子缺乏
 - i) 惡性貧血
 - ii) 胃切除
 - iii) 胃粘膜炎을 破壞하는 病變
 - b) 小腸病變
 - i) 原發性 및 續發性吸收不良症候群
 - ii) 비타민 B₁₂吸收障礙……Chelate 劑投與
 - iii) 腸內寄生蟲
 - iv) 細菌의 相鏡
- 3) 비타민 B₁₂利用障礙 또는 需要增大
 - a) 利用障礙……肝障礙
 - b) 需要增大……妊娠, 惡性腫瘍

表 2 葉酸缺乏의 原因

- 1) 葉酸攝取不足
- 2) 葉酸吸收障礙
 - a) 原發性 및 續發性吸收不良症候群
 - b) 腸內細菌相鏡……blind loop syndrome
- 3) 葉酸利用障礙 또는 需要的 增大
 - a) 利用障礙……抗葉酸劑, 抗癌劑, 肝障礙
 - b) 需要的 增大……妊娠, 溶血性貧血, 惡性腫瘍, 白血病

係가 있으며, 그들의 缺乏으로 骨髓의 造血細胞는 成熟이 遲延되고 巨大化된다(巨赤芽球性骨髓). 巨赤芽球는 DNA 合成이 늦어지기 때문에 赤血球로 되기까지의 成熟時間이 延長되며 赤血球로 되기 前에 骨髓內에서 崩壞된다. 赤血球는 高色素性 大赤血球性(hyperchromic, macrocytic, erythrocyte)으로 되고 正常의 赤血球보다 壽命이 짧으며(約 40日), 그 結果, 貧血이 생기는데 이를 巨赤芽球性 貧血(megaloblastic anemia) 이라고 한다.

原 因

巨赤芽球性貧血의 原因은 비타민 B₁₂와 葉酸의 어느 한가지의 缺乏 또는 兩者의 缺乏으로 생기며, 비타민 B₁₂ 및 葉酸缺乏의 原因은 各各 表 1, 2와 같다.

診 斷

巨赤芽球性貧血의 診斷은 高色素性 大球性貧血이 있

는 以外에 舌에 特有한 發赤과 乳頭上皮의 萎縮, 口腔 粘膜炎細胞의 巨大化, 胃粘膜炎萎縮症이 있다. 또한 神經 症狀은 반드시 나타나는 것은 아니다, 深部知覺의 障害을 主로 한다. 그러나 決定的인 診斷에는 비타민 B₁₂ 缺乏症의 存在를 證明할 必要가 있으며 血中비타민 B₁₂ 值的 低下 및 尿中 methyl malonate 의 排泄增加를 證明하지 않으면 안된다.

鑑別診斷

비타민 B₁₂ 吸收障礙의 診斷을 위해서 放射性 비타민 B₁₂ 經口投與後에 糞便中 비타민 B₁₂ 排泄率測定法, 또는 Schilling 의 尿中 排泄率測定法으로 確診할 수 있다. 吸收障礙中에서도 惡性貧血의 診斷은 內因子의 缺如를 證明할 必要가 있으며 비타민 B₁₂ 吸收障礙가 內因子의 同時投與로 正常化되는 것을 確認하면 그의 診斷을 내릴 수 있다. 胃全部를 摘出하면 內因子를 分泌하는 壁細胞가 없어지므로 비타민 B₁₂의 吸收가 안된다.

비타민 B₆

造血에 있어서 비타민 B₆의 役割은 헤모구로빈(血色素) 특히 헴의 合成過程에서 헴合成의 첫단계인 glycine 과 succinyl CoA로부터 δ-aminolevulinic acid(ALA)가 合成되는 過程에서 그의 活性型인 pyridoxal phosphate가 補酵素로서 作用하는 것이다. 또한 合成된 헴이 구로빈 蛋白과 結合하기 爲해서 미토콘드리아(mitochondria)를 떠날때도 비타민 B₆가 必要하다는 報告도 있다.

비타민 B₆는 大量的의 비타민 B₆投與에 依해서 貧血이 改善된다는 소위 pyridoxine 反應性貧血이 問題가 된다. 이 貧血은 과연 비타민 B₆의 相對的 缺乏 또는 代謝異常에 依해서 일어난 것인가에 關해서는 아직 많은 疑問이 남아 있다.

其他의 造血비타민

造血비타민에는 以上말한 비타민 B₁₂, 葉酸 및 비타민 B₆外에도 비타민 E, 아스코빈酸(비타민 C) 등을 들 수 있다. 비타민 E는 過酸化를 防止하는 機轉을 通하여 赤血球膜의 形態維持, 헴合成에 關與한다고 報告되고 있다. 또한 아스코빈酸은 葉酸補酵素의 代謝上 대단히 重要한 것이다.

以上과 같은 造血비타민의 絕對的 또는 相對的인 缺

表 3 主要한 造血비타민의 缺乏原因과 血液所見

造血비타민	缺乏의 原因	血液所見
비타민 B ₁₂	內因子缺乏……惡性貧血, 胃全摘後 吸收不全……blind-loop 症候群 malabsorption 症候群 擴節裂頭候虫寄生	巨赤芽球性貧血
葉 酸	攝取不全……茶食主義者, 알콜中毒 吸收不全……blind-loop 症候群 malabsorption 症候群 利用增加……妊娠, 白血病, 溶血性貧血, 巨赤芽球性貧血, 鐵芽球性貧血 代謝障害……先天性酵素異常, 抗痙攣劑, 抗白血病劑使用, 비타민 C不足	巨赤芽球性貧血
비타민 B ₆	攝取不足……비타민 B ₆ 缺乏性貧血 代謝障害……藥劑(INH 等)使用 相對的缺乏……비타민 B ₆ 反應性貧血 代謝異常	低色素性貧血(때로는 正色素性 또는 高色素性貧血)

乏狀態가 繼續되면 여러가지 血液學的 變化가 일어나게 된다. 各種造血 비타민의 缺乏의 原因 및 血液學的 變化를 表記하면 表 3과 같다.

이들 造血비타민缺乏의 治療는 缺乏된 비타민을 投

與해야 되는 것은 말할것도 없으나 그의 投與法, 量은 各疾患에 따라 다르며 食餌療法은 다르므로 注意를 要한다.